

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-112868

(43)Date of publication of application : 14.04.1992

BEST AVAILABLE COPY

(51)Int.Cl.

C07D207/08  
A61K 31/40  
A61K 31/445  
A61K 31/445  
C07D211/22

(21)Application number : 02-233623

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 03.09.1990

(72)Inventor : WATABE SHINICHI

## (54) PHENYL CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE HAVING SUBSTITUTED HETERO RING

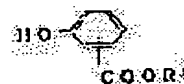
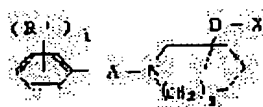
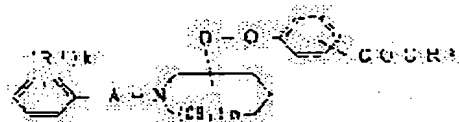
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I [R1 is halogen, alkyl, alkoxy, phenylalkoxy having an alkoxy group on the phenyl ring, OH; k is 1-3; (R1)<sub>k</sub> may be alkylendioxy; A is carbonyl, sulfonyl; m is 0,1; D is alkylene; R2 is H alkyl] or a salt thereof.

EXAMPLE: 4-[1-(4-Chlorobenzoyl)pyridin-3-yl]methoxy benzoic acid.

USE: The compound of formula I has a fatty acid synthesis-inhibiting activity and a cholesterol synthesis-inhibiting activity, good absorbability into living bodies, a long medical effect-persisting time and high safety and is useful as a hyperlipemia remedy, arterial sclerosis-preventing and treating agent, anti-obesity drug, etc.

PREPARATION: A compound of formula II (X is halogen, alkane sulfonyloxy, etc.) is reacted with a compound of formula III in the presence of a basic compound in a suitable inert solvent to produce the compound of formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## ⑫ 公開特許公報(A) 平4-112868

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 D 207/08  
A 61 K 31/40  
31/445

識別記号

ADN  
ABX  
ADP

庁内整理番号

7019-4C  
7475-4C  
7252-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)4月14日

C 07 D 211/22

9165-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全21頁)

⑭ 発明の名称 置換ヘテロ環を有するフェニルカルボン酸誘導体

⑮ 特 願 平2-233623

⑯ 出 願 平2(1990)9月3日

⑰ 発 明 者 渡 部 伸 一 滋賀県大津市柳が崎4番5号

⑱ 出 願 人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

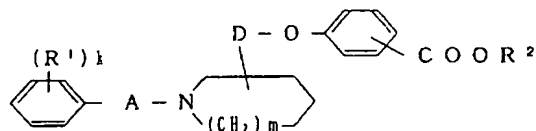
⑲ 代 理 人 弁理士 三枝 英二 外2名

## 明 細 書

発明の名称 置換ヘテロ環を有するフェニルカル  
ボン酸誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



〔式中R¹はハロゲン原子、低級アルキル基、  
低級アルコキシ基、フェニル環上に置換基と  
して低級アルコキシ基を有することのあるフ  
ェニル低級アルコキシ基又は水酸基を示し、  
kは1～3の整数を示す。また(R¹)ₖは  
低級アルキレンジオキシ基であってもよい。  
Aはカルボニル基又はスルホニル基を示す。  
mは0又は1である。Dは低級アルキレン基  
を示す。R²は水素原子又は低級アルキル基

を示す。〕

で表わされる置換ヘテロ環を有するフェニルカ  
ルボン酸誘導体又はその塩。

発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

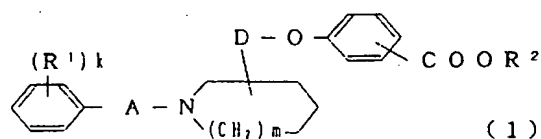
本発明は新規な置換ヘテロ環を有するフェニル  
カルボン酸誘導体又はその塩、より詳しくは血中  
脂質低下作用を有し、医薬として有用な上記化合  
物に関する。

## 従来技術とその問題点

本発明は、殊に医薬として有用な文献等に未載  
の新規なフェニルカルボン酸誘導体及びその塩を  
提供することを目的とする。

## 問題点を解決するための手段

本発明によれば、一般式



(1)

[式中R<sup>1</sup>はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基又は水酸基を示し、kは1～3の整数を示す。また(R<sup>1</sup>)<sub>k</sub>は低級アルキレンジオキシ基であってもよい。Aはカルボニル基又はスルホニル基を示す。mは0又は1である。Dは低級アルキレン基を示す。R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。]

で表わされる置換ヘテロ環を有するフェニルカルボン酸誘導体及びその塩が提供される。

尚、本明細書中基(R<sup>1</sup>)<sub>k</sub>においてkが2又は3の場合、各R<sup>1</sup>基は前記定義の同一基である必要はなく異なる基であってもよい。

上記一般式(1)で表わされる本発明化合物及びその塩は、これを生体に投与すれば、生体内でCoA化されることにより、コレステロール及び脂肪酸生合成系酵素を更により強力に阻害すると

考えられ、脂肪酸合成阻害作用及びコレステロール合成阻害作用を有している。また生体内への吸収性が高く、薬効の持続時間が長く、更に安全性が高く、吸収、排出性にも優れ、低毒性である特徴を有している。従って之等は、高脂血症治療剤、動脈硬化予防及び治療剤、抗肥満薬、糖尿病治療剤等の医薬品として有用である。

上記一般式(1)中A、D、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>で定義される各基、その他の本明細書に記載の各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

ハロゲン原子としては、弗素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子を例示できる。

低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、

エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、1-tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基としては、例えばベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、1, 1-ジメチル-2-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状である無置換のフェニルアルコキシ基、及び例えば4-メトキシベンジルオキシ、2-エトキシベンジルオキシ、3-プロピルオキシベンジルオキシ、4-イソプロピルオキシベンジルオキシ、4-1-tert-ブチルオキシベンジルオキシ、2-ペンチルオキシベンジルオキシ、3-ヘキシルオキシベンジルオキシ、2-

(2-メトキシフェニル)エトキシ、3-(4-メトキシフェニル)プロポキシ、2-(4-エトキシフェニル)エトキシ、3-(2-メトキシフェニル)プロポキシ、2-(4-1-tert-ブトキシフェニル)ヘキシルオキシ、6-(4-1-tert-ブトキシフェニル)ヘキシルオキシ、6-(4-ヘキシルオキシフェニル)ヘキシルオキシ等のフェニル環上に炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルコキシ基の1～3個を有し、アルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状であるフェニルアルコキシ基を例示できる。

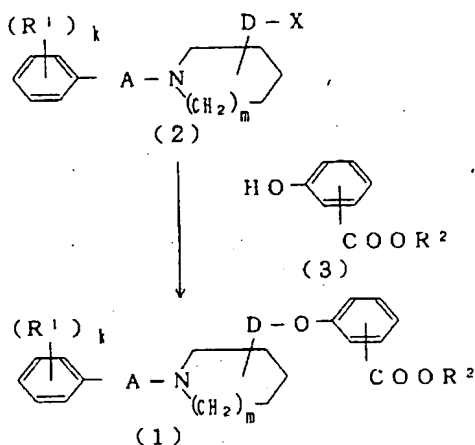
低級アルキレンジオキシ基としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ、テトラメチレンジオキシ基等の炭素数1～4のアルキレンジオキシ基を例示できる。

低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2, 2-ジメチル

トリメチレン、2-メチルトリメチレン、メチルメチレン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

本発明の前記一般式(1)で表わされる誘導体は、種々の化合物を原料として、各種方法により製造することができる。その具体例を反応工程式を挙げて以下に詳述する。

〈反応工程式-1〉



もよい炭素数1~6のアルカンスルホニルオキシ基を、また置換基を有することのあるアリアルスルホニルオキシ基としては、例えばベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、p-クロロベンゼンスルホニルオキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ等の炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン原子もしくはニトロ基で置換されていてもよいアリアルスルホニルオキシ基をそれぞれ例示できる。

反応工程式-1に示す方法において用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない各種のもの、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ピリジン、ピペリジン、トリエチルアミン等のアミン類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、

(式中A、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、k及びmは前記に同じ。Xはハロゲン原子、置換基を有することのある低級アルカンスルホニルオキシ基又は置換基を有することのあるアリアルスルホニルオキシ基を示す。)

上記反応工程式-1によれば、一般式(2)で表わされる化合物と一般式(3)で表わされる化合物とを、適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下に反応させることにより、所望の一般式(1)で表わされる本発明化合物を製造することができる。

一般式(2)の化合物において、Xで示されるハロゲン原子としては、前記例示のものと同様のものを、置換基を有することのある低級アルカンスルホニルオキシ基としては、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のハロゲン原子で置換されていて

メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)等の非プロトン性極性溶媒や二硫化炭素等を例示できる。また塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物及び炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物を例示できる。

一般式(2)の化合物に対する一般式(3)の化合物の使用割合は、通常1~5倍モル量程度、好ましくは1~2倍モル量程度とされ、塩基性化

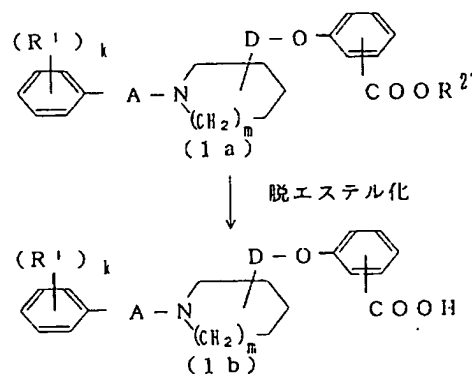
合物は一般式(2)の化合物に対して、通常1～100倍モル量程度、好ましくは1～3倍モル量程度とされるのがよい。上記反応は、一般に0～200℃程度、好ましくは室温～120℃程度の温度条件下に20分～72時間程度、好ましくは30分～48時間程度を要して実施される。

また上記反応工程式-1において、R<sup>1</sup>基として低級アルコキシ基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基を有する一般式(1)の本発明化合物は、同R<sup>1</sup>基が水酸基である一般式(1)の本発明化合物を原料として、これを同反応工程式-1に示すエーテル結合生成反応と同条件下に反応させることによって製造することができる。

逆に上記R<sup>1</sup>基が水酸基である一般式(1)の本発明化合物は、同R<sup>1</sup>基がフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるベンジルオキシ基である一般式(1)の化合物を原

料として、これを接触還元反応させることによって製造することができる。この接触還元反応は、適当な触媒を用いて不活性溶媒中で実施できる。ここで用いられる接触還元触媒としては、例えば酸化白金、白金黒、白金線、白金板、スポンジ状白金、コロイド状白金等のプラチナ触媒、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム、スポンジ状パラジウム等のパラジウム触媒、還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、還元コバルト、ラネーコバルト等のコバルト触媒、還元鉄、ラネー鉄等の鉄触媒、還元銅、ラネー銅等の銅触媒等を例示できる。また不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない各種のもの、例えばジメチルエーテル、ジエチルエーテル、THF、ジオキサン、アニソール等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハ

#### 〈反応工程式-2〉



(式中A、D、R<sup>1</sup>、k及びmは前記に同じ。

R<sup>2</sup>は低級アルキル基を示す。)

上記反応工程式-2によれば、一般式(1a)で表わされる本発明化合物の脱エステル化反応により、一般式(1b)で表わされる本発明化合物を製造することができる。

該脱エステル化反応は、適当な不活性溶媒中で、一般式(1a)の化合物に酸性化合物又は塩基性





キレン基を示し、 $R^3$  は低級アルキル基を示し、 $p$  は0又は1を示す。)

上記反応工程式-3によれば、まず一般式(4)の化合物の還元反応により一般式(5)の化合物を製造できる。

この還元反応は、通常の方法に従い適当な溶媒中で一般的還元剤を用いて実施できる。ここで用いられる溶媒としては、通常の各種の不活性溶媒、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、之等の混合溶媒等を例示できる。還元剤としては通常の金属水素化物、例えば水素化シアノ硼素ナトリウム、水素化硼素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム等やボラン等を使用でき、より好ましくは水素化硼素ナトリウムにメタノールを滴下しながら使用するの

分～24時間程度、好ましくは3～20時間程度を要して行ない得る。

尚、上記反応工程式-3において、一般式(4)の化合物を還元して一般式(5)の化合物を得る際に、 $R^1$  基が水酸基である一般式(4)の化合物を用いる場合は、そのエステル化合物をエーテル化反応させて、上記 $R^1$  基を低級アルコキシ基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基を有することのあるフェニル低級アルコキシ基に変換した後、還元反応させることもできる。この $R^1$  基の変換反応(エーテル化反応)は、前記反応工程式-1に示したエーテル結合生成反応と同条件下に実施できる。

かくして所望の一般式(5)の化合物を製造することができる。

反応工程式-3によれば、次いで上記で得られる一般式(5)の化合物の有する低級アルキレン基(D)に結合した水酸基(OH)を、X基に変

換する。上記還元剤の使用量は原料エステルに対して通常0.1～5倍モル量程度、好ましくは0.5～2倍モル量程度とするのがよく、反応は通常-50℃程度～溶媒の還流温度付近の温度条件下に、10分～24時間程度、好ましくは1～5時間程度を要して行ない得る。メタノールを滴下する場合は、該メタノールを還元剤に対して通常1～50倍モル量程度、好ましくは4～20倍モル量程度用いるのが適当である。

また、前記一般式(4)の化合物の還元反応は、前記例示の各種不活性溶媒中で、還元剤として水素化アルミニウムリチウム等の金属水素化物やボラン等、好ましくは水素化アルミニウムリチウムを用いても実施することができる。上記還元剤の使用量は、原料化合物に対して通常0.1～5倍モル、好ましくは0.5～3倍モル量程度とするのがよく、反応は通常-20～180℃程度、好ましくは0～100℃程度の温度条件下に、10

換して、所望の一般式(2)の化合物を得ることができる。

上記水酸基のX基への変換反応は、溶媒の存在下に、一般式(5)の化合物にスルホン酸化合物もしくはそのスルホ基における反応性誘導体又はハロゲン化剤を反応させることにより行なうことができる。

一般式(5)の化合物とスルホン酸化合物もしくはそのスルホ基における反応性誘導体との反応は、溶媒の存在下に、一般式(5)の化合物に上記Xのスルホニルオキシ基に対応するスルホン酸化合物もしくはそのスルホ基における反応性誘導体(例えばクロライド、ブロマイド等のハライド類、酸無水物等)を反応させることにより実施できる。この反応で使用される溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、THF等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロ

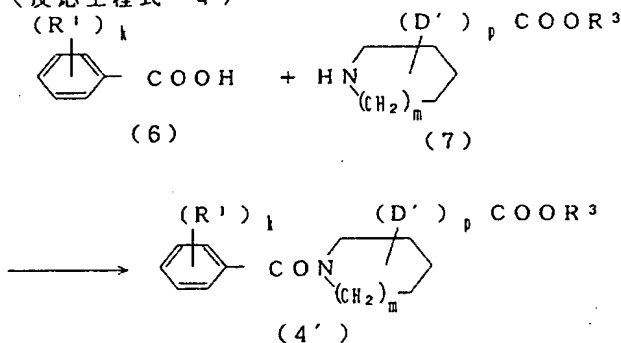
ゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒、アセトニトリル等を例示できる。

一般式(5)の化合物に対する上記スルホン酸化合物もしくはそのスルホ基における反応性誘導体の使用割合は、少なくとも等モル量、好ましくは1~1.5倍モル量程度とするのがよい。該反応は、好ましくは塩基性化合物の存在下に行なわれる。塩基性化合物としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩もしくは炭酸水素塩等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、DBN、DABCO、DBU等の有機塩基が挙げられ、之等の内では有機塩基が好ましい。該反応は、通常-10℃~100℃程度、好ましくは0℃~室温程度で行なわれ、1~20時間程度、好ましくは1~10時

る。

反応工程-3において原料とする一般式(4)の化合物には、一部新規化合物が包含されており、之等は下記反応工程-4に示す方法に従い製造することができる。

〈反応工程-4〉



〔式中D<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、k、m及びpは前記に同じ。〕

上記反応工程-4によれば、一般式(6)のカルボン酸化合物と一般式(7)の化合物とを、

間程度で終了する。

Xがハロゲン原子である一般式(2)の化合物は、一般式(5)の化合物にハロゲン化剤を反応させることにより製造することができる。この反応において使用されるハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、沃素等のハロゲン分子、チオニルクロリド、チオニルブロミド等のチオニルハライド等を例示できる。該反応は、通常、溶媒中で行なわれ、溶媒としては、例えば塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、THF、ジオキサン等のエーテル類等を例示できる。一般式(5)の化合物に対するハロゲン化剤の使用量は、水酸基を有する化合物に対して、ハロゲン化剤を少なくとも等モル量、好ましくは1~2倍モル量程度用いられるのがよい。該反応は、通常-10℃~100℃程度、好ましくは0~50℃程度で行なわれ、1~20時間、好ましくは1~10時間程度で終了す

通常のアミド結合生成反応に従い反応させることにより、所望の一般式(4')の化合物を得ることができる。

上記アミド結合生成反応は、通常の各種方法、例えば混合酸無水物法、活性エステル法、縮合剤を用いる方法、カルボン酸無水物法、高温高压法、酸ハライド法に従い実施することができる。

酸ハライド法につき詳述すれば、この方法は、まず一般式(6)の化合物を通常の方法に従い酸ハライドに変換した後、該酸ハライドと一般式(7)の化合物とを、脱酸剤の存在下に、適当な溶媒中で反応させることにより実施できる。ここで脱酸剤としては通常よく知られているもの、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等を使用できる。溶媒としても通常使用されているもの、例えばベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン、ジオキサン、THF等をいずれも使用できる。上

記反応における酸ハライドの使用量は、一般式(7)の化合物に対して通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～3倍モル量程度とされるのが適当である。反応温度は、通常 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは室温～ $80^{\circ}\text{C}$ 程度とされるのがよく、反応は通常20分～20時間程度で終了する。

尚、上記一般式(6)の化合物を酸ハライドとする反応は、例えば塩素、臭素、沃素等のハロゲン分子、チオニルクロリド、チオニルプロミド等のチオニルハライド等のハロゲン化剤を用いて、適当な溶媒、例えば塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、THF、ジオキサン等のエーテル類等の溶媒中で実施できる。上記ハロゲン化剤の使用量は、原料化合物に対して少なくとも等モル量、好ましくは1～2倍モル量程度とするのがよい。

エーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル、酢酸エチル、DMF、DMSO等を使用でき、之等は無水であるのが好ましい。脱水剤としては上記DCCの他、例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリノエチル)カルボジイミド等を使用することができる。反応温度は一般に $0^{\circ}\text{C}$ ～室温付近とされ、反応は約20分～30時間程度で完結する。

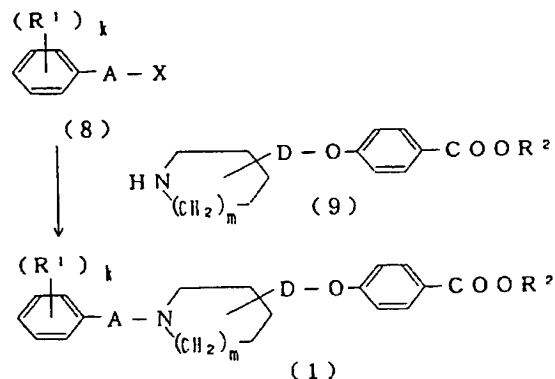
また、本発明化合物は下記反応工程式-5に示す方法によっても製造することができる。

反応は通常 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $0\sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度で行なわれるのがよく、一般に1～20時間程度、好ましくは1～10時間程度で完結する。

また、上記アミド結合生成反応として縮合剤を用いる方法を採用する場合、該方法は、代表的にはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の脱水剤を用いて、以下の如くして実施できる。即ち、一般式(6)のカルボン酸化合物と一般式(7)の化合物とを、上記DCC等の脱水剤の存在下に、適当な溶媒中で反応させることにより、所望の化合物(4')を取得できる。

上記カルボン酸化合物(6)は、通常化合物(7)に対して少なくとも等モル量程度、好ましくは1～4倍モル量程度用いられる。溶媒としては各種の不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル等の

#### 〈反応工程式-5〉



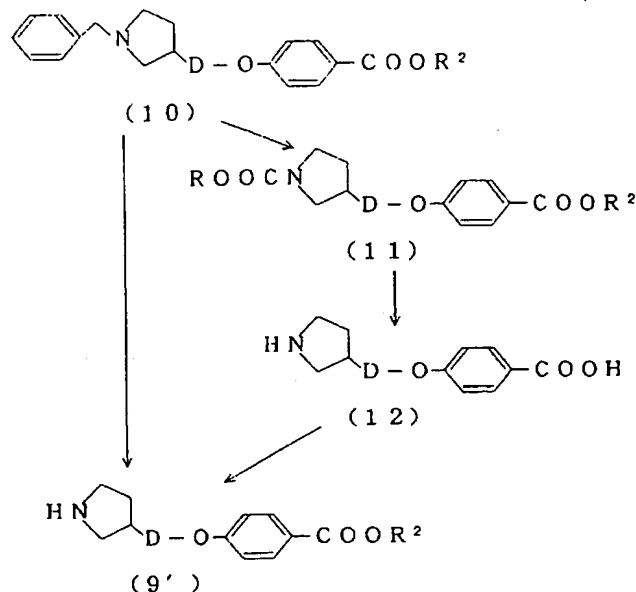
〔式中 $R^1$ 、 $k$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $m$ 、 $D$ 及び $R^2$ は前記に同じ〕

上記反応工程式-5によれば、一般式(8)の化合物と一般式(9)の化合物との反応によって、目的とする本発明化合物(1)を製造できる。この反応は、前記反応工程式-4に示したアミド結合生成反応と同様の条件下に実施できる。

上記反応工程式-5に示す方法に原料として利

用される一般式(9)の化合物中、mが0であるものは、例えば下記反応行程式-6に示す方法により製造することができる。

(反応工程式-6)



ましくは1~3倍モル量程度で用いられる。溶媒としては、各種の不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒等を使用できる。反応温度は通常室温~200℃程度、好ましくは50~150℃程度とされ、約1~48時間程度、好ましくは2~24時間程度で反応は完結する。

上記で得られる化合物(11)を化合物(12)に導く反応は、通常のアルカリ加水分解反応に従うことができ、一般には塩基性化合物の存在下に適当な溶媒中で実施できる。ここで用いられる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物や炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩を例示できる。また溶媒としては、例えばジオ

[式中D及びR²は前記に同じ。Rは低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル基又はベンジル基を示す。]

上記反応工程式-6によれば、一般式(10)の化合物から直接接触還元反応によって、或は該化合物(10)から一般式(11)の化合物及び一般式(12)の化合物を経由して、所望の一般式(9')の化合物を製造することができる。

上記化合物(10)の接触還元反応は、前記反応工程式-1に示した方法と同様にして実施することができる。

また化合物(10)を化合物(11)に導く反応は、適当な溶媒中で、化合物(10)にクロロギ酸エステル類を反応させることにより実施される。上記クロロギ酸エステル類としては、例えばクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル等のクロロギ酸アルキルを有利に使用できる。之等は通常化合物(10)に対して1~10倍モル量程度、好

キサン、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、DMF、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒や水等或は上記有機溶媒と水との混合溶媒を使用できる。上記塩基性化合物の使用量は、原料化合物(11)に対して通常1~20倍モル量程度、好ましくは3~10倍モル量程度とされるのがよく、反応は通常室温~200℃程度、好ましくは50~150℃程度の温度条件下に、約5~72時間、好ましくは約10~48時間程度を要して行なわれる。

次いで得られる化合物(12)を化合物(9')に導く反応は、通常のエステル化反応、殊に酸触媒を用いた一般的エステル化反応に従って実施することができる。ここで酸触媒としては、例えば塩酸、硫酸等の無機酸やメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を使用できる。之等酸触媒の使用量は、原料化合物(12)に対し

て0.1～5倍モル量程度、好ましくは0.5～2倍モル量程度とされるのがよい。上記反応は一般に適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類単独又は該アルコール類とジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類等との混合溶媒中で、室温～溶媒の還流温度程度の温度条件下に、1～72時間程度、好ましくは10～48時間程度を要して実施されるのが適当である。

かくして得られる本発明の一般式(1)で表わされる化合物は、その有する基R'の種類を前述したように種々変化させ得る。また、本発明化合物及びその製造のための前記各工程で示された中間体化合物の内、以下の各R'基を有するものは、それぞれ以下に詳述するような各種反応に従い、

物に誘導できる。このアルキル化反応は、適当な溶媒中、例えばジエチルエーテル、THF、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類、DMF、DMA、DMSO、HMPA等の非プロトン性極性溶媒等の溶媒中で実施できる。O-tertiarybutyl-N, N'-ジシクロヘキシルイソ尿素の使用量は、R'基が水酸基である化合物に対して通常1～30倍モル量程度、好ましくは1～5倍モル量程度とされるのがよく、反応は一般に0～150℃程度、好ましくは室温～80℃程度の温度条件下に進行する。

本発明の一般式(1)で表わされる置換ヘテロ環を有するフェニルカルボン酸誘導体の内、塩基性を有する化合物は、これに医薬的に許容される酸を作用させることにより、容易に酸付加塩と

それぞれ対応する所望のR'基を有する本発明化合物及びその中間体化合物に導くこともできる。

即ち、例えばR'基が水酸基である化合物は、これに一般式



[Rは水酸基以外の前記R'基を示し、Xはハロゲン原子を示す。]

で表わされる化合物を、前記反応工程式-1に示したエーテル結合生成反応に準じる条件下に反応させることにより、対応するR基を有する所望の化合物に誘導することができる。但し、この反応において上記化合物R-Xの使用量は、原料化合物に対して1～30倍モル量程度、好ましくは1～10倍モル量程度とされるのがよい。

また、R'基が水酸基である化合物は、これにO-tertiarybutyl-N, N'-ジシクロヘキシルイソ尿素を、下記条件に従って反応させることにより、R'基がtertiarybutyl基である対応化合

することができる。該酸としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸を例示できる。

また、本発明の一般式(1)で表わされる置換ヘテロ環を有するフェニルカルボン酸誘導体の内、酸性基を有する化合物は、これに医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより、容易に塩を形成させ得る。該塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩等を例示できる。

かくして得られる本発明化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製できる。該分離手段としては、例えば溶媒抽出法、希釈法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層

クロマトグラフィー等を例示できる。

尚、本発明の一般式(1)で表わされる化合物には、光学異性体の形態をとりうるものが存在しており、本発明はかかる異性体をも当然に包含するものである。かかる異性体は、また慣用の分割法、例えば光学分割剤を使用する方法等により容易に分離できる。

本発明の誘導体及びその塩は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いることができる。該製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤或は賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤

(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、

は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或は二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用することができる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用することができる。カプセル剤は、常法に従い通常本発明化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製され得る。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、こ

デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。更に錠剤

これらの形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。尚、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖或はグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を上記医薬製剤中に含有させてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用することができる。

上記医薬製剤中に含有されるべき本発明の一般

式(1)で表わされる化合物又はその塩(有効成分化合物)の量としては、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1~70重量%含有される量とするのがよい。

上記医薬製剤の投与方法は特に限定なく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与される。注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与される。

上記医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分とする本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5~100mg程度、好ましくは2~20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与できる。

2. 70-2. 33 (m, 1H)、2. 27-1. 16 (m, 7H)

#### (2) 1-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシメチルピペリジンの製造

1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸エチル2. 27gをテトラヒドロフラン25mlに溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム0. 64gを加え、加熱還流下にメタノール5. 47mlを1時間を要してゆっくりと滴下し、その後更に1時間加熱した。反応混合物を冷却後、濃塩酸1. 47mlと水約0. 5mlとを加えた後、減圧濃縮し、残渣に塩化メチレン約40mlを加えて不溶物を除去し、母液を約10mlの水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、油状の目的物1. 94gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 35 (s, 4H)、4. 24-2. 24 (m, 7H)、2. 02-1. 07 (m, 5H)

#### 実 施 例

以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。

#### 実施例 1

##### (1) 1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸エチルの製造

ニベコチン酸エチル3. 65ml及びトリエチルアミン9. 75mlをテトラヒドロフラン30mlに溶解後、水冷し、これにp-クロロ塩化ベンゾイル3. 0mlを加えた後、室温下に20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチル100mlに溶解させ、水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、油状の目的物6. 89gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 36 (bs, 4H)、4. 67-3. 50 (m, 4H)、3. 35-2. 93 (m, 2H)、

##### (3) 4-[1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸メチルの製造

1-(4-クロロベンゾイル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン1. 94gを塩化メチレン20mlに溶解後水冷し、塩化メタンスルホン0. 89mlとトリエチルアミン2. 12mlを加えた後、室温下14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチル50mlを加え、水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して油状のメシル体2. 36gを得た。

これをジメチルホルムアミド30mlに溶解させ、p-ヒドロキシ安息香酸メチル1. 08g及び炭酸カリウム1. 96gを加えて80℃で5時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加えて放置後、分離するガム状物質をデカンテーションにより得、同様の方法で2回水洗した後、約10%含水メタノール中で結晶化させ、結晶を



濾取して目的物2. 20 gを得た。

mp 92-94. 5℃

(4) 4-〔1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-3-イル〕メトキシ安息香酸の製造

4-〔1-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン-3-イル〕メトキシ安息香酸メチル2. 00 g及び水酸化ナトリウム0. 31 gを約20%含水メタノール50 mlに溶解させ、60℃で13時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却後、減圧濃縮し、残渣を水50 mlに溶解して濾過し、濾液に濃塩酸0. 67 mlを加え、析出結晶を濾取し、水洗した。これを約30%含水メタノールから再結晶して目的物1. 61 gを得た。

mp 199-201. 5℃

#### 実施例 2~7

実施例1と同様にして適当な出発原料を用いて下記実施例2~7の各化合物を得た。

mp 147-148℃

(4) 4-〔1-(4-tert-ブチルベンゾイル)ピペリジン-3-イル〕メトキシ安息香酸

mp 184-186. 5℃

#### 実施例 3

(1) 1-(4-イソプロピルベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 39-7. 17 (m, 4H)、4. 58-3. 56 (m, 4H)、3. 32-2. 79 (m, 3H)、2. 69-2. 34 (m, 1H)、2. 28-1. 42 (m, 4H)、1. 31-1. 15 (m, 9H)

(2) 1-(4-イソプロピルベンゾイル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 40-7. 17 (m, 4H)、4. 08-

#### 実施例 2

(1) 1-(4-tert-ブチルベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 48-7. 25 (m, 4H)、4. 39-3. 83 (m, 4H)、3. 31-2. 87 (m, 2H)、2. 66-2. 37 (b, 1H)、1. 92-1. 48 (m, 4H)、1. 32-1. 15 (m, 12H)

(2) 1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 48-7. 25 (m, 4H)、4. 10-2. 77 (m, 6H)、2. 40-1. 10 (m, 15H)

(3) 4-〔1-(4-tert-ブチルベンゾイル)ピペリジン-3-イル〕メトキシ安息香酸メチル

2. 68 (m, 7H)、2. 02-1. 02 (m, 12H)

(3) 4-〔1-(4-イソプロピルベンゾイル)ピペリジン-3-イル〕メトキシ安息香酸メチル

mp 104-106℃

(4) 4-〔1-(4-イソプロピルベンゾイル)ピペリジン-3-イル〕メトキシ安息香酸

mp 161-162. 5℃

#### 実施例 4

(1) 1-(4-n-プロポキシベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン酸エチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 36 (d, 2H, J=8. 8 Hz)、6. 89 (d, 2H, J=8. 8 Hz)、4. 54-3. 67 (m, 6H)、3. 31-2. 86 (m, 2H)、2. 69-2. 37 (m, 1H)、2. 26-1. 42 (m, 6H)、

1. 24 (t, 3H, J = 7.0 Hz)、  
 1. 04 (t, 3H, J = 7.2 Hz)  
 (2) 1-(4-n-プロポキシベンゾイル)-  
 3-ヒドロキシメチルピペリジン  
 7. 37 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、  
 6. 88 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、  
 4. 18-2. 95 (m, 8H)、2. 59-  
 1. 26 (m, 8H)、1. 04 (t, 3H, J  
 = 7.4 Hz)  
 (3) 4-[1-(4-n-プロポキシベンゾイ  
 ル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息  
 香酸メチル  
 mp 110-111. 5℃  
 (4) 4-[1-(4-n-プロポキシベンゾイ  
 ル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息  
 香酸  
 mp 179-180℃  
 実施例 5

ル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息  
 香酸メチル  
 mp 153-155. 5℃  
 (4) 4-[1-(4-ベンジルオキシベンゾイ  
 ル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息  
 香酸  
 mp 184-186℃  
 実施例 6  
 (1) 1-(4-tert-ブチルベンゾイル)  
 ピペリジン-4-カルボン酸エチル  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  
 7. 48-7. 25 (m, 4H)、4. 41-  
 3. 84 (m, 4H)、3. 22-2. 91  
 (m, 2H)、2. 74-2. 39 (m, 1H)、  
 2. 12-1. 61 (m, 4H)、1. 32-  
 1. 18 (m, 12H)  
 (2) 1-(4-tert-ブチルベンゾイル)  
 -4-ヒドロキシメチルピペリジン

(1) 1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)ピ  
 ペリジン-3-カルボン酸エチル  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  
 7. 45-7. 27 (m, 7H)、6. 98  
 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、5. 09  
 (s, 2H)、4. 50-3. 75 (m, 4H)、  
 3. 32-2. 81 (m, 2H)、2. 70-  
 2. 31 (m, 1H)、2. 27-1. 41 (m,  
 4H)、1. 23 (t, 3H, J = 7.0 Hz)  
 (2) 1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)-  
 3-ヒドロキシメチルピペリジン  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  
 7. 46-7. 30 (m, 7H)、6. 98  
 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、5. 08  
 (s, 2H)、4. 10-2. 90 (m, 6H)、  
 2. 43-2. 10 (bs, 1H)、2. 03-  
 1. 13 (m, 5H)  
 (3) 4-[1-(4-ベンジルオキシベンゾイ

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  
 7. 48-7. 23 (m, 4H)、4. 76-  
 3. 81 (b, 2H)、3. 51 (d, 2H, J  
 = 5.7 Hz)、3. 09-2. 62 (m, 2H)  
 2. 04-1. 60 (m, 5H)、1. 49-  
 1. 04 (m, 10H)  
 (3) 4-[1-(4-tert-ブチルベンゾ  
 イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ安  
 息香酸メチル  
 mp 160-162℃  
 (4) 4-[1-(4-tert-ブチルベンゾ  
 イル)ピペリジン-4-イル]メトキシ安  
 息香酸  
 mp 248-250℃  
 実施例 7  
 (1) 1-(4-n-プロポキシベンゾイル)ピ  
 ペリジン-4-カルボン酸エチル  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 34 (d, 2H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )、  
 6. 90 (d, 2H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )、  
 4. 28-3. 87 (m, 6H)、3. 19-  
 2. 89 (m, 2H)、2. 75-2. 41  
 (m, 1H)、2. 04-1. 46 (m, 6H)、  
 1. 34-0. 95 (m, 6H)

(2) 1-(4-n-プロポキシベンゾイル)-  
 4-ヒドロキシメチルピペリジン

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

7. 35 (d, 2H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )、  
 6. 88 (d, 2H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ )、  
 4. 51-4. 07 (b, 2H)、3. 94  
 (t, 2H,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ )、3. 52  
 (d, 2H,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ )、3. 10-  
 2. 67 (m, 2H)、2. 02-1. 55  
 (m, 7H)、1. 47-0. 95 (m, 4H)  
 (3) 4-(1-(4-n-プロポキシベンゾイ  
 ル)ピペリジン-4-イル)メトキシ安息

シウムで乾燥後、減圧濃縮して油状物を得た。こ  
 れをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャ  
 ージし、クロロホルムで洗浄後、クロロホルム-  
 メタノール(50:1(V/V))混合溶媒で溶  
 出して油状の目的物6. 13gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

7. 24 (d, 2H,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ )、  
 5. 39 (s, 1H)、4. 58-3. 89  
 (m, 4H)、3. 24-2. 81 (m, 2H)、  
 2. 69-2. 34 (m, 1H)、2. 28-  
 1. 16 (m, 25H)

(2) 1-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-  
 -ヒドロキシベンゾイル)-3-ヒドロキ  
 シメチルピペリジンの製造

1-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒ  
 ドロキシベンゾイル)ピペリジン-3-カルボン  
 酸エチル6. 11gをテトラヒドロフラン60ml  
 に溶解させ、氷冷攪拌下水素化アルミニウムリチ

香酸メチル

mp 121-123℃

(4) 4-(1-(4-n-プロポキシベンゾイ  
 ル)ピペリジン-4-イル)メトキシ安息

香酸

mp 168-169℃

実施例 8

(1) 1-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-  
 -ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-3-  
 -カルボン酸エチルの製造

3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキ  
 シ安息香酸4. 0g及びニペコチン酸エチル  
 2. 46mlをピリジン40mlに溶解後、ジシクロ  
 ヘキシルカルボジイミド(DCC)3. 30gを  
 加えて室温下11時間攪拌した。反応混合物をろ  
 過後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル100mlに  
 溶解させ、水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナト  
 リウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸マグネ

ウム0. 60gを少量ずつ約1時間を要して加え、  
 その後室温にて21時間攪拌後、残渣に1N塩酸  
 約20mlと酢酸エチル約80mlを加えて分配した。  
 有機層を分取し、1N塩酸、水の順に洗浄し無水  
 硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して油状物  
 を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィーにチャージし、クロロホルムで洗浄後、クロ  
 ロホルム-メタノール(40:1(V/V))混  
 合溶媒で溶出して油状の目的物3. 19gを得た。  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

7. 24 (s, 2H)、5. 43 (s, 1H)、  
 4. 15-2. 93 (m, 6H)、2. 85-  
 2. 50 (bs, 1H)、2. 04-1. 21  
 (m, 23H)

(3) 4-(1-(3, 5-ジ-tert-ブチ  
 ル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジ  
 ン-3-イル)メトキシ安息香酸メチルの  
 製造

実施例1-(3)と同様にして1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)-3-ヒドロキシメチルピペリジンを出発原料として合成した。

mp 165.5-167℃

(4) 4-[1-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸の製造

実施例1-(4)と同様の方法により合成した。

mp 249-251℃(分解)

#### 実施例 9

(1) 4-[1-[4-(4-メトキシベンジル)オキシベンゾイル]ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸メチルの製造

4-[1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸メチル

1.80g、4-メトキシ塩化ベンジル0.93ml及び炭酸カリウム1.35gをジメチルホルム

100mlの混合溶媒に溶解させ、10%パラジウム炭素1.50gを加えて、常圧水素雰囲気下室温にて24時間攪拌し、触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を加えて少時加熱後、放冷し、結晶を濾取して目的物11.36gを得た。

mp 156-157℃

(2) 4-[1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸の製造

実施例1-(4)と同様の方法により合成した。

mp 241-243.5℃

#### 実施例 11

(1) 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸の製造

ベンジルアミン25.20mlとイタコン酸30.0gを混合して130℃で2時間加熱溶解後放冷し、水200mlを加えて反応混合物を破砕した。得られる結晶を濾取し、水、1N塩酸、水

アミド18mlに溶解、懸濁させ、80℃で7時間加熱攪拌後、溶媒を減圧留去し、得られる残渣に水を加えて沈殿を濾取した。これを約15%含水メタノールから再結晶して目的物2.33gを得た。

mp 158-161℃

(2) 4-[1-[4-(4-メトキシベンジル)オキシベンゾイル]ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸の製造

実施例1-(4)と同様の方法により合成した。

mp 213-216℃

#### 実施例 10

(1) 4-[1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸メチルの製造

4-[1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)ピペリジン-3-イル]メトキシ安息香酸メチル15.0gをクロロホルム200mlとメタノール

の順に洗浄して目的物45.39gを得た。

mp 141-142℃

(2) 1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピロリジンの製造

テトラヒドロフラン300mlに水冷下、水素化アルミニウムリチウム15.73gを懸濁させ、1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸45.38gのテトラヒドロフラン200ml懸濁液を少量ずつ加えた後、室温下に30分、更に加熱還流下に6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと少量の1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、過剰の還元剤を分解後、濾過し、減圧濃縮して油状の目的物40.60gを得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

7.35-7.18(m, 5H)、3.77-3.43(m, 4H)、2.93-1.50(m, 8H)

(3) 4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)

## メトキシ安息香酸メチルの製造

1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピロリジン40.59gを塩化メチレン250mlに溶解後水冷し、塩化メタンスルホニル24.67mlとトリエチルアミン58.82mlをそれぞれ滴下後、室温下15時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチル450mlを加え、水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して油状のメシル体46.63gを得た。

これをジメチルホルムアミド550mlに溶解させ、p-ヒドロキシ安息香酸メチル26.35g及び炭酸カリウム47.84gを加えて80℃で16時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル600mlを加えて、水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、油状の目的物55.38gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7.97 (d, 2H, J = 9.0 Hz)、

4.26-3.88 (m, 7H)、3.78-3.18 (m, 4H)、2.88-2.56 (m, 1H)、2.31-1.70 (m, 2H)、1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz)

(5) 4-(3-ピロリジニル)メトキシ安息香酸の製造

4-(1-エトキシカルボニルピロリジン-3-イル)メトキシ安息香酸メチル粗製物56.56gをメタノール500mlに溶解させ、水酸化ナトリウム44.22gを水200mlに溶解して加え、加熱還流下19時間攪拌後、メタノール約400mlを留去し、水200mlを追加して、更に19時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をエーテル洗浄し(400ml×3回)、エーテルを減圧下に完全に留去後、水約400mlに溶解させ、濃塩酸96mlを徐々に加えて中和した。上清を濾過し、沈澱から熱水抽出(300ml×2回)を行なって濾液と合し、減圧濃縮した。

7.39-7.22 (m, 5H)、6.88 (d, 2H, J = 9.0 Hz)、3.96-3.87 (m, 5H)、3.62 (s, 2H)、2.90-2.38 (m, 5H)、2.26-1.35 (m, 2H)

(4) 4-(1-エトキシカルボニルピロリジン-3-イル)メトキシ安息香酸メチルの製造

4-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)メトキシ安息香酸メチル55.38gをベンゼン500mlに溶解し、クロロギ酸エチル40.55mlを加えて加熱還流下22時間攪拌後、減圧濃縮して粗製の目的物57.56gを得た。この内、一部をカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルムで溶出して油状の精製物を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz)、

6.89 (d, 2H, J = 9.0 Hz)、

残渣に約10%含水メタノール400mlを加え、不溶の塩を濾去し、濾液を減圧濃縮後、エタノール-エーテル(1:4 (V/V))混合溶媒300mlに懸濁させ、結晶を濾取して、目的物25.08gを得た。

mp 260-263℃(分解)

(6) 4-(3-ピロリジニル)メトキシ安息香酸メチル・硫酸塩の製造

4-(3-ピロリジニル)メトキシ安息香酸24.58gを無水メタノール500mlに懸濁させ、濃硫酸6.52mlを加えて加熱還流下、12時間30分攪拌後、減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒(1:4 (V/V))約200mlとメタノール少量を加えて結晶を濾取し、目的物32.02gを得た。

mp 122-124℃

(7) 4-(1-(4-クロロベンゾイル)ピロリジン-3-イル)メトキシ安息香酸メチル

## ルの製造

4-(3-ピロリジニル)メトキシ安息香酸メチル・硫酸塩 2.84 g 及びトリエチルアミン 3.53 ml をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解後水冷し、p-クロロ塩化ベンゾイル 1.09 ml を加えた後、室温下 13 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチル 50 ml に溶解させ、水、1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルムで洗浄後、クロロホルム-メタノール (50:1 (V/V)) 混合溶媒で溶出して、目的物結晶 1.41 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz)、  
7.53-7.31 (m, 4H)、6.88  
(d, 2H, J = 7.9 Hz)、4.13-  
2H, J = 7.9 Hz)、4.14-3.17  
(m, 9H)、2.93-2.49 (m, 1H)、  
2.36-1.68 (m, 2H)、1.32 (s,  
9H)

(2) 4-[1-(4-tert-ブチルベンゾ  
イル)ピロリジン-3-イル]メトキシ安  
息香酸

mp 217.5-219.5℃

## 実施例 13

(1) 4-[1-(4-イソプロピルベンゾ  
イル)ピロリジン-3-イル]メトキシ安息香  
酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7.98 (d, 2H, J = 9.0 Hz)、  
7.45 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、  
7.25 (d, 2H, J = 8.4 Hz)、  
6.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、  
4.14-3.23 (m, 9H)、3.08-

3.23 (m, 9H)、2.95-2.54  
(m, 1H)、2.38-1.71 (m, 2H)  
(8) 4-[1-(4-クロロベンゾイル)ピ  
ロリジン-3-イル]メトキシ安息香酸の製  
造

実施例 1-(4)と同様の方法により合成した。

mp 216.5-219.5℃

## 実施例 12~21

実施例 11-(7)及び(8)と同様にして適  
当な出発原料を用いて、下記実施例 12~21の  
各化合物を得た。

## 実施例 12

(1) 4-[1-(4-tert-ブチルベンゾ  
イル)ピロリジン-3-イル]メトキシ安  
息香酸メチル

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz)、  
7.56-7.34 (m, 4H)、6.88 (d,

2.53 (m, 2H)、2.26-1.71 (m,  
2H)、1.25 (d, 6H, J = 6.8 Hz)

(2) 4-[1-(4-イソプロピルベンゾ  
イル)ピロリジン-3-イル]メトキシ安息香  
酸

mp 177-178℃

## 実施例 14

(1) 4-[1-(4-メトキシベンゾ  
イル)ピロリジン-3-イル]メトキシ安息香酸  
メチル

mp 151-153℃

(2) 4-[1-(4-メトキシベンゾ  
イル)ピロリジン-3-イル]メトキシ安息香  
酸

mp 188.5-191℃

## 実施例 15

(1) 4-[1-(4-エトキシベンゾ  
イル)ピロリジン-3-イル]メトキシ安息香酸  
メチル

mp 139-140℃

(2) 4 - { 1 - ( 4 - エトキシベンゾイル ) ピ  
ロリジン - 3 - イル } メトキシ安息香酸  
m p 182 - 183. 5℃

実施例 16

(1) 4 - { 1 - ( 4 - n - プロポキシベンゾイ  
ル ) ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息  
香酸メチル  
m p 122 - 123℃

(2) 4 - { 1 - ( 4 - n - プロポキシベンゾイ  
ル ) ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息  
香酸  
m p 161. 5 - 162. 5℃

実施例 17

(1) 4 - { 1 - ( 4 - n - ブトキシベンゾイル )  
ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息香酸  
メチル  
m p 126 - 128℃

(2) 4 - { 1 - ( 4 - n - ブトキシベンゾイル )

2. 92 - 2. 53 ( m, 1H )、2. 35 -  
1. 64 ( m, 2H )

(2) 4 - { 1 - ( 4 - ピペロニロイルピロリジン - 3  
- イル ) メトキシ安息香酸  
m p 191. 5 - 194℃

実施例 20

(1) 4 { 1 - ( 4 - クロロベンゼンスルホニル )  
ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息香酸  
メチル  
m p 117 - 118℃

(2) 4 { 1 - ( 4 - クロロベンゼンスルホニル )  
ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息香酸  
m p 206. 5 - 209. 5℃

実施例 21

(1) 4 - { 1 - ( 4 - tert - ブチルベンゼ  
ンスルホニル ) ピロリジン - 3 - イル } メ  
トキシ安息香酸メチル  
m p 112 - 114℃

ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息香酸

m p 158 - 160℃

実施例 18

(1) 4 - { 1 - ( 4 - ベンジルオキシベンゾイ  
ル ) ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息  
香酸メチル

m p 152 - 153℃

(2) 4 - { 1 - ( 4 - ベンジルオキシベンゾイ  
ル ) ピロリジン - 3 - イル } メトキシ安息  
香酸

m p 197. 5 - 199℃

実施例 19

(1) 4 - ( 1 - ピペロニロイルピロリジン - 3  
- イル ) メトキシ安息香酸メチル

NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ ppm :

7. 98 ( d, 2H, J = 8. 8 Hz )、

7. 12 - 6. 75 ( m, 5H )、5. 98

( s, 2H )、4. 04 - 3. 20 ( m, 9H )、

(2) 4 - { 1 - ( 4 - tert - ブチルベンゼ  
ンスルホニル ) ピロリジン - 3 - イル } メ  
トキシ安息香酸

m p 214 - 217℃

実施例 22

(1) 4 - { 1 - ( 3, 5 - ジーtert - ブチ  
ル - 4 - ヒドロキシベンゾイル ) ピロリジ  
ン - 3 - イル } メトキシ安息香酸メチルの  
製造

3, 5 - ジーtert - ブチル - 4 - ヒドロキ  
シ安息香酸 1. 35 g 及び 4 - ( 3 - ピロリジニ  
ル ) メトキシ安息香酸メチル・硫酸塩 1. 80 g  
をピリジン 20 ml に溶解後、DCC 1. 11 g を  
加えて室温下 11 時間攪拌した。反応混合物を過  
過後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 50 ml に溶  
解させ、水、1 N 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリ  
ウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥後、減圧濃縮して無晶形の目的物

2. 44 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

7. 98 (d, 2H, J = 8. 8 Hz)、  
7. 38 (s, 2H)、6. 89 (d, 2H, J  
= 8. 8 Hz)、5. 43 (bs, 1H)、  
4. 05 - 3. 38 (m, 9H)、2. 92 -  
2. 60 (m, 1H)、2. 34 - 0. 92  
(m, 20H)

(2) 4 - {1 - (3, 5 - ジ - t e r t - ブチ  
ル - 4 - ヒドロキシベンゾイル) ピロリジ  
ン - 3 - イル} メトキシ安息香酸の製造

実施例 1 - (4) と同様の方法により合成した。

mp 259 - 261℃ (分解)

#### 実施例 23

実施例 10 - (1) 及び (2) と同様の方法に  
より下記各化合物を合成した。

(1) 4 - {1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル)  
ピロリジン - 3 - イル} メトキシ安息香酸

メチル

mp 150 - 152. 5℃

(2) 4 - {1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル)  
ピロリジン - 3 - イル} メトキシ安息香酸

mp 245 - 247℃

#### 実施例 24

実施例 9 - (1) 及び (2) と同様の方法によ  
り下記各化合物を合成した。

(1) 4 - {1 - (4 - メトキシベンジル) オキ  
シベンゾイル} ピロリジン - 3 - イル} メ  
トキシ安息香酸メチル

mp 145. 5 - 146. 5℃

(2) 4 - {1 - [4 - (4 - メトキシベンジル)  
オキシベンゾイル] ピロリジン - 3 - イル}  
メトキシ安息香酸

mp 196 - 198℃

次に、本発明誘導体を用いた製剤例及び薬理試  
験例を挙げる。

#### 製剤例 1

実施例 2 の化合物	200 mg
ブドウ糖	250 mg
注射用蒸留水	適量
全量	5 ml

注射用蒸留水に、実施例 2 の化合物及びブドウ  
糖を溶解させた後、5 ml アンプルに注入し、窒素  
置換後、121℃で15分間加圧滅菌を行なって  
上記組成の注射剤を得る。

#### 製剤例 2

実施例 3 の化合物	100 g
アビセル (商標名、旭化成 (株) 製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
TC - 5 (商標名、信越化学工業 (株) 製、ヒドロキシプロピルメ チルセルロース)	10 g

ポリエチレングリコール - 6000	3 g
ヒマシ油	40 g
エタノール	40 g

実施例 3 の化合物、アビセル、コーンスターチ  
及びステアリン酸マグネシウムを、混合研磨後、  
糖衣 R 10 mm のキネで打錠する。得られた錠剤  
を TC - 5、ポリエチレングリコール - 6000、  
ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーテ  
ィング剤被覆を行い、上記組成のフィルムコーテ  
ィング錠を製造する。

#### 製剤例 3

実施例 4 の化合物	2 g
精製ラノリン	5 g
サラシミツロウ	5 g
白色ワセリン	8. 8 g
全量	100 g



サラシミツロウを加温して液状となし、次いで実施例4の化合物、精製ラノリン及び白色ワセリンを加え、液状となるまで加温後、固化しはじめるまで攪拌して、上記組成の軟膏剤を得る。

#### 〔薬理試験例1〕

#### ラット肝切片を用いたステロール及び脂肪酸生成系に対する作用効果試験

この試験には、ウィスター系雄性ラット（体重約200g）を、屠殺後肝臓を摘出し、冷クレブスーリングル（Krebs-Ringer）重炭酸緩衝液（以下KRBと略す）で肝灌流を行ない、細片とした肝細片を利用し、下記文献を参考として、以下の操作に従い実施した。

• Boritz, W. M. and Steele, L. A. (1973). *Biochim. Biophys. Acta*, 306, 85-94

• Tsujita, Y., Kuroda, M., Shimada, Y., Tanzawa, K., Arai, M., Kaneko, I., Tanaka, M., Masuda, H., Tarumi, C., Watanabe, Y. and Fujii, S. (1986).

*Biochim. Biophys. Acta*, 877, 50-60

即ち、上記肝細片100mgを秤取し、[1-<sup>14</sup>C]酢酸（2μCi/2μmol）及び所定濃度となる量の供試化合物を含むKRB1ml中に加え、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>気相下で37℃下に2時間振盪反応を行なわせる。その後、15%水酸化ナトリウム・エタノール液（1ml）を加えて、更に75℃で2時間加熱する。冷却後、石油エーテル（2ml）を加えて振盪・分離操作を行ない、石油エーテル層（上層）を抽出する。これを濃縮乾固の後、ジギトニン溶液（1ml）を加えて、ステロールを沈澱画分として分取する。この画分をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸1mlに溶解させ、放射能を測定してステロール生合成活性を求める。

供試化合物を使用しない対照（コントロール）につき、上記と同一操作を行なって得られた値を基準として、そのステロール生合成活性を50%阻害する各供試化合物の使用濃度（μM）を、

50%阻害濃度として求める。

一方、上記方法において、石油エーテル抽出により得られる下層に塩酸を加え、これを酸性下で石油エーテル抽出し、抽出液を濃縮後、同様にして放射能を測定して、脂肪酸合成活性を求める。また同様にして対照（コントロール）の脂肪酸合成活性値を基準として、各供試化合物の脂肪酸合成活性50%阻害濃度を求める。

得られた結果を下記第1表に示す。

第 1 表

供試化合物 (実施例)	50%阻害濃度（μM）	
	ステロール	脂 肪 酸
12	19.31	7.96
13	17.53	9.57
16	24.36	5.33
18	12.78	7.00
19	17.25	10.16
21	16.95	6.94
22	10.05	6.46

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**